



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Streptococcus pyogenes – Kolonisation versus Virulenz

Rüegg, Christian ; Tarnutzer, Andrea ; Kuster, Stefan P ; Weber, Rainer ; Berger, Christoph ;
Zinkernagel, Annelies S

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03352>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-159020>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Rüegg, Christian; Tarnutzer, Andrea; Kuster, Stefan P; Weber, Rainer; Berger, Christoph; Zinkernagel, Annelies S (2018). Streptococcus pyogenes – Kolonisation versus Virulenz. Swiss Medical Forum, 18(33):647-653.

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03352>

Ein Bakterium mit verschiedenen Gesichtern

Streptococcus pyogenes – Kolonisation versus Virulenz

Dr. med. Christian Rüegg^a; Andrea Tarnutzer, MSc^b; PD Dr. med. Stefan P. Kuster^b; Prof. Dr. med. Rainer Weber^b; Prof. Dr. med. Christoph Berger^c; Prof. Dr. med. Annelies S. Zinkernagel^b

^a Klinik für Innere Medizin, GZO-Spital Wetzikon, Wetzikon; ^b Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich;

^c Abteilung Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderspital, Zürich, Universität Zürich



Infektionen mit dem kommensalen grampositiven Bakterium *Streptococcus pyogenes* präsentieren sich meist als unkomplizierte oberflächliche Infekte wie Tonsillopharyngitis oder Scharlach. Selten kommt es zu schweren invasiven Erkrankungen wie der nekrotisierenden Faszitis oder dem «Streptococcal Toxic Shock Syndrome». Rasche gezielte Diagnose und Therapie sind für die Prognose entscheidend.

Einführung

Streptococcus pyogenes ist ein wichtiges humanpathogenes Bakterium, das weltweit jährlich 700 Millionen Infektionen verursacht. Bei etwa 1 von 100 Fällen, das heisst bei rund 650 000 Patienten, handelt es sich um eine invasive Infektion mit einer Mortalität von bis zu 25% [1]. Im Gegensatz zu Schulkindern (20%) sind Erwachsene selten (1–2%) mit diesem fakultativen Pathogen im Rachenraum kolonisiert [2]. *S. pyogenes* wird meistens durch direkten Kontakt von Speichel oder Nasensekret übertragen [3]. Der Mensch ist dabei das einzige Erregerreservoir.

Mikrobiologie und Pathogenese

S. pyogenes ist ein grampositives, aerobes, beta-hämolysierendes Bakterium der Lancefield-Gruppe A und daher auch als Gruppe-A-Streptokokkus bekannt [4]. Mikroskopisch erscheint *S. pyogenes* zumeist in Ketten, seltener in Paaren (Abb. 1) [5]. *S. pyogenes* wird aufgrund des Oberflächenproteins (M-Protein) serotypisiert. Der Serotyp wird anhand spezifischer Antisera oder mittels *emm*-Gen-Sequenzierung bestimmt. Momentan sind mehr als 200 verschiedene genetische Typen mit diversen Subtypen bekannt [7]. Der M-Typ scheint einen Einfluss auf die Art der Infektion auszuüben, wobei einige M-Typen (M-Typen 2, 4, 6, 12, 44, 61) stärker mit oberflächlichen Erkrankungen assoziiert sind, während andere (M-Typen 1, 3, 49) vermehrt bei invasiven Infektionen gefunden werden [7]. Zusätzlich gibt es deutliche geographische Unterschiede in der Serotypenverteilung. Nebst der Hyaluronsäurekapsel,

die vor Phagozytose schützt, ist das M-Protein ein Oberflächenantigen und einer der wichtigsten Virulenzfaktoren. Das M-Protein ermöglicht eine effiziente Adhäsion an Epithelzellen, verhindert die Opsonierung durch das Komplementsystem und hilft, dass *S. pyogenes* in neutrophilen Granulozyten überleben kann [8, 9].

S. pyogenes exprimiert eine Vielzahl von extrazellulären Virulenzfaktoren, die während invasiver Infektionen hochreguliert werden [8] und dem Bakterium ermöglichen, Wirtszellen zu invadieren, sich im Gewebe auszubreiten und dem Immunsystem zu entkommen. Die neutrophilen Granulozyten sind die ersten Immunzellen, die eine bakterielle Invasion kontrollieren, und ihre Rekrutierung erfolgt über den Botenstoff Interleukin-8. Dieser Botenstoff wird durch die von *S. pyogenes* sekretierte Cysteinprotease SpyCEP effizient zerstört, wodurch die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten verhindert wird [10, 11]. Welche Mechanismen dazu führen, dass aus einem kolonisierenden *S. pyogenes* plötzlich ein invasiver Erreger wird, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass es sich um ein komplexes Zusammenspiel aus Immunantwort, Expression von Virulenz- und Umweltfaktoren handelt.

Zwei weitere Virulenzfaktoren, Streptolysin O (SLO) und Streptolysin S (SLS), ermöglichen dem Bakterium, aus Wirtszellen zu entkommen. Durch Oligomerisierung werden Poren in die Wirtszellmembran eingebaut, durch die intrazelluläre *S. pyogenes* entweichen können. Zusätzlich führen diese Poren in der Zellmembran zum Zelltod von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen [12] und dadurch zur Elimination von



Christian Rüegg

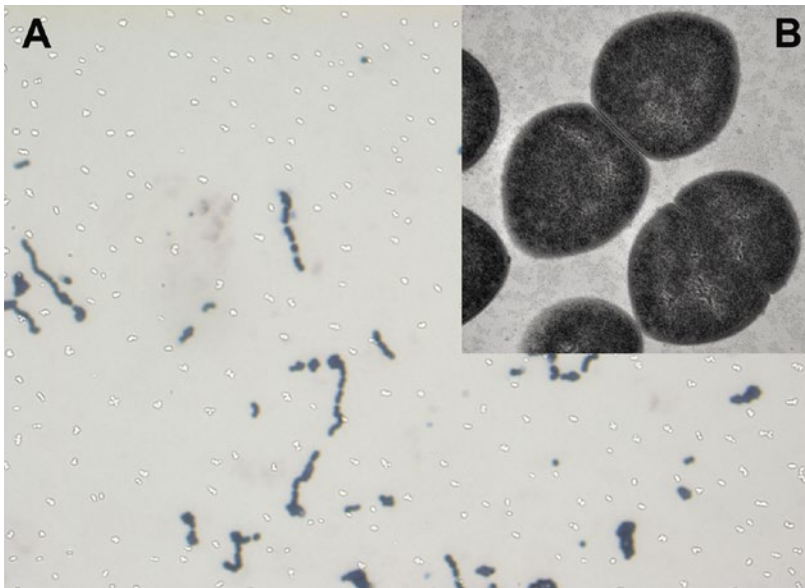


Abbildung 1: Mikroskopische Aufnahmen von *Streptococcus pyogenes* (Labor A. Zinker-nagel). **A)** *S. pyogenes* in Ketten, aufgenommen mit dem Lichtmikroskop bei 100-facher Vergrößerung. **B)** *S. pyogenes* während der Teilung, aufgenommen mit dem Transmissionselektronenmikroskop.

Immunzellen mit antibakterieller Aktivität. Weiter ermöglicht SLO den Transport von bakteriellen Toxinen in die Wirtszelle hinein und verstärkt die Invasivität der Bakterien [8].

S. pyogenes besitzt vier verschiedene DNasen, die dem Bakterium helfen, der Immunerkennung und Elimination zu entkommen. Zusätzlich zur Phagozytose und der darauffolgenden intrazellulären Neutralisierung der Bakterien töten neutrophile Granulozyten Bakterien extrazellulär durch sogenannte «neutrophil extracellular traps» (NETs). Diese bestehen aus einem Netz von mit antimikrobiellen Peptiden beschichteter Granulozyten-DNA, durch welche die Bakterien zerstört werden. Durch die Produktion verschiedener bakterieller DNasen zerschneidet *S. pyogenes* diese NETs und entkommt so den Neutrophilen [8]. Des Weiteren erschwert das Zerschneiden der bakteriellen DNA durch die DNase die «toll like receptor»(TLR)-9-vermittelte Erkennung der bakteriellen DNA und verhindert so die Erkennung durch das Immunsystem [13].

Eine weitere wichtige Gruppe von Virulenzfaktoren sind Superantigene, wie zum Beispiel die Streptokokken-pyrogenen Exotoxine (Spe), die sowohl mit Scharlach als auch mit dem «Streptococcal Toxic Shock Syndrome» (STSS) assoziiert sind. Allen Superantigenen ist gemeinsam, dass sie die konventionelle Antigenpräsentation durch «major histocompatibility complex»(MHC)-Moleküle umgehen. Stattdessen rufen sie durch eine direkte Bindung an MHC-II-Moleküle und T-Zellen eine unspezifische T-Zell Aktivierung hervor. Diese Antigen-unspezifische, unkontrollierte Aktivierung führt zu einer

übermässigen Ausschüttung von Zytokinen, was in einem überschüssenden Inflammationszustand endet [14, 15].

S. pyogenes ist primär ein extrazelluläres Bakterium. In den letzten Jahren wurden vermehrt Hinweise gefunden, dass Streptokokken auch intrazelluläre Pathogene sind. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sie in Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und verschiedenen Epithelzellen überleben ähnlich einem Trojanischen Pferd und so im Wirt disseminieren können [16–18]. Eine transkriptionale Analyse von oberflächlichen und invasiven *S. pyogenes* hat gezeigt, dass die Virulenzfaktoren bei den invasiven Gruppe-A-Streptokokken deutlich hochreguliert sind [19]. Zudem exprimieren bestimmte Serotypen wie zum Beispiel der MIT1-Klon, der die meisten nekrotisierenden Faszitiden verursacht, bestimmte pathophysiologisch wichtige Virulenzfaktoren wie die Phagen-kodierte DNase und das SpeA. So sind das Ausmass und die Dynamik der Infektion schlussendlich ein Zusammenspiel verschiedener Wirts- und Pathogenfaktoren (Immunsystem, Expression von Virulenzfaktoren sowie Umweltfaktoren).

Klinisches Bild und Diagnose

Bis zu 20% der gesunden Schulkinder und 2% der Erwachsenen sind mit *S. pyogenes* im Rachen kolonisiert [2]. Die häufigste Manifestation der *S. pyogenes*-Infektion ist die (Tonsillo-)Pharyngitis (Abb. 2), die vor allem Schulkinder betrifft, jedoch in allen Altersgruppen vorkommen kann. Nach einer kurzen Inkubationszeit von 2–4 Tagen treten Fieber, Kopf- und vor allem Halsschmerzen auf, begleitet von allgemeinem Krankheitsgefühl. Kleine Kinder leiden zudem an unspezifischen Symptomen wie abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Enoral zeigen sich bilateral vergrösserte Tonsillen mit Exsudat sowie eine erythematöse Rachenschleimhaut und Petechien. Typischerweise finden sich weissliche Beläge auf der Zunge und die Papillen sind gerötet, was als «Erdbeerzunge» imponiert. Zervikal sind schmerzhaft vergrösserte Lymphknoten palpabel [20]. Unbehandelt kommt es in der Regel innert 5–7 Tagen zu einer Spontanheilung, selten kann es zu gefährlichen suppurativen Komplikationen wie Parapharyngeal-, Retropharyngeal- und Peritonsillarabszessen kommen.

Falls *S. pyogenes*-pyrogene Toxine wie zum Beispiel SpeA, SpeC oder SSA produziert, kann es zum klinischen Bild des Scharlachs kommen [21, 22]. Hierbei tritt neben den typischen Symptomen einer Pharyngitis – Scharlach kommt nur selten auch bei anderen Infekten mit *S. pyogenes* vor – ein makulopapulöses Exanthem



Abbildung 2: Tonsillopharyngitis mit Exsudat (Bild: mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Daniel Oertle).

auf, das häufig in der Leiste und Axilla beginnt und sich dann über den Oberkörper und die Extremitäten ausbreitet. Typisch sind die periorale Blässe sowie eine Aussparung palmar und plantar. Nach Abblasen des Exanthems tritt eine zum Teil ausgeprägte Desquamation auf.

Die Diagnose einer *S. pyogenes*-Pharyngitis und Scharlach wird anhand des klinischen Bildes zusammen mit dem mikrobiologischen Nachweis gestellt. Häufig werden zur Diagnose einer *S. pyogenes*-Pharyngitis die

Centor-Kriterien (je ein Punkt für Fieber $>38,2^{\circ}\text{C}$, Tonsillen-Exsudate, schmerzhaft anterior zervikale Lymphadenopathie und Fehlen von Husten) [23] oder der McIsaacs-Score (zusätzlich zu den Centor-Kriterien 1 Punkt für Alter 3–14, 0 Punkte für Alter 15–44 und minus 1 Punkt für Alter >44) herangezogen. Die Wertigkeit der Centor- respektive McIsaacs-Kriterien ist jedoch aufgrund ihrer tiefen positiv-prädiktiven Werte von 27–38% bei drei erfüllten Kriterien und 38–63% bei vier erfüllten Kriterien beschränkt [24, 25]. Bei hohem Score wird zur Bestätigung ein Bakteriennachweis mittels Streptokokkenschnelltest (englisch «rapid antigen detection test» [RADT]) oder Kultur aus dem Rachenabstrich empfohlen (Abb. 3). Beim Streptokokkenschnelltest wird der Rachenabstrich auf eine Testkassette aufgetragen, die Antikörper gegen *S. pyogenes* enthält. Falls im Abstrich *S. pyogenes* vorhanden sind, bilden sich Präzipitate und das positive Signal kann als Bande abgelesen werden. Im Gegensatz zur Kultur, welche zirka zwei Tage benötigt, liegt das Resultat beim Streptokokkenschnelltest bereits nach wenigen Minuten vor. Die Kultur dauert zwar länger, erlaubt jedoch die Resistenztestung wie auch die Serotypenbestimmung. Beide Testverfahren können nicht zwischen Kolonisation und Infektion unterscheiden, deshalb soll konsequent nur bei hohem Verdacht (mindestens 2 McIsaacs-Kriterien [siehe oben], Fehlen von viralen Symptomen und gegebenenfalls epidemiologischen Hinweisen) ein Rachenabstrich abgenommen werden (Abb. 3). Meist wird ein RADT durchgeführt (Resultat innert weniger Minuten, tiefe Kosten), der bei richtiger Entnahmetechnik eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist

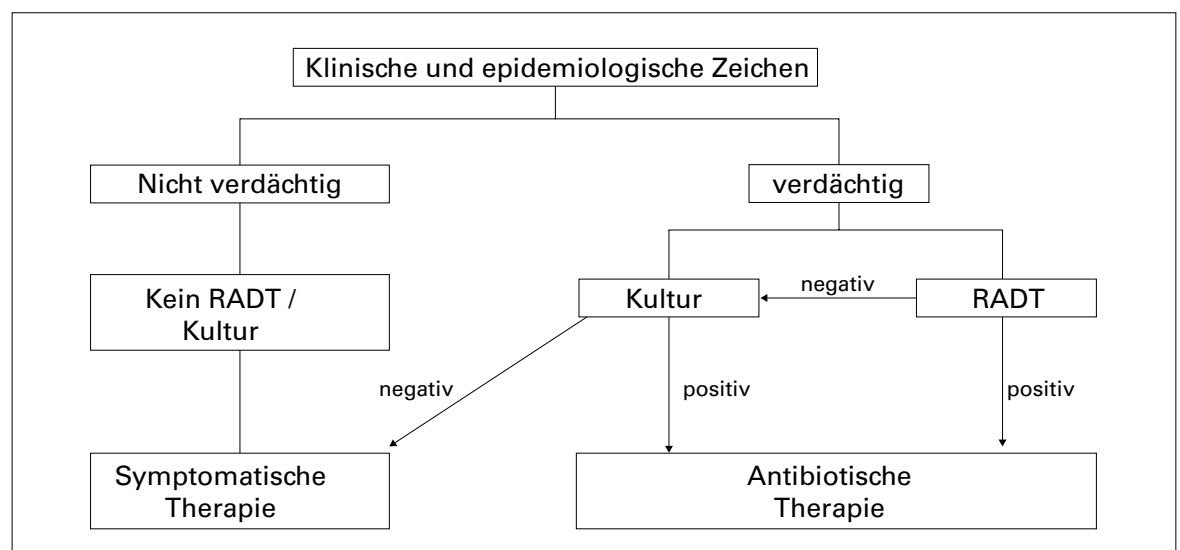


Abbildung 3: Kriterien für Therapiebeginn bei *Streptococcus pyogenes*-Tonsillopharyngitis: Entscheidungsdiagramm adaptiert nach der «Pediatric Infectious Disease Group Switzerland» (PIGS) 2010 [57]. Klinische Zeichen (Centor-Kriterien): Fieber $>38,2^{\circ}\text{C}$, Tonsillenexsudate, schmerzhaft anterior zervikale Lymphadenopathie und Fehlen von Husten. Epidemiologische Zeichen: Winter/Frühling, Alter (5–)10–15 Jahre. RADT: «rapid antigen detection test».

[26]. Goldstandard ist die Kultur, bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit einer Streptokokkentonsillitis und negativem RADT kann diese in speziellen Fällen zusätzlich sinnvoll sein [27, 28].

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der Streptokokkentonsillitis/-pharyngitis sind virale Tonsillitiden respektive Tonsillopharyngitiden, die typischerweise mit Symptomen wie Husten, Rhinorrhoe, Epiphora usw. einhergehen und im Normalfall nicht auf Tonsillen, Pharynx und zervikale Lymphknoten beschränkt sind. Die Streptokokkentonsillitis ist eine «Ein-Etagen-Erkrankung», im Gegensatz zu den viralen Tonsillitiden, die sich als «Mehr-Etagen-Erkrankung» präsentieren, die wichtigste davon ist die infektiöse Mononukleose (Epstein Barr Virus). Daneben können Pharyngitiden bei verschiedenen anderen infektiösen Syndromen vorkommen (Tab. 1).

Bei Haut- und Weichteilinfektionen durch *S. pyogenes* hängen die Klinik und die Prognose von den betroffenen Strukturen ab. Während beim Erysipel und der Zellulitis nur die Epidermis beziehungsweise die Epidermis und die Subkutis betroffen sind, werden bei den invasiven Infektionen wie der nekrotisierenden Faszitis, der Myositis und der Myonekrose tiefer gelegene Strukturen wie Muskelfasziën und Skelettmuskulatur involviert. Aufgrund der begrenzten anatomischen Verhältnisse kommt es dort zu einem deutlich erhöhten intramuskulären Druck, was zu Minderperfusion und somit Nekrose von Muskelgewebe und star-

ken Schmerzen führt. Starke Schmerzen sind entsprechend auch das Kardinalsymptom der nekrotisierenden Faszitis und gelten im Zusammenhang mit einem Haut- und Weichteilinfekt immer als Alarmsymptom.

S. pyogenes ist mit 20–40% der häufigste Erreger des Erysipels, das sich als scharf begrenzte, gerötete, überwärmte und schmerzhaft Läsion präsentiert [29]. Am häufigsten sind die Extremitäten betroffen, seltener der Rumpf oder der Kopf. Es kann zu ausgeprägter Ödem- und Blasenbildung kommen und meist wird das Erysipel von Fieber und systemischen Symptomen begleitet. Im Gegensatz zum Erysipel ist bei der Zellulitis meist keine klare Demarkation zu sehen, das Exanthem ist diskreter ausgebildet und die Läsion nicht erhaben, die klinische Unterscheidung ist schwierig. Pathogenetisch findet sich bei beiden Krankheitsbildern häufig eine Störung der Hautintegrität, zum Beispiel nach kleinen Hautverletzungen, Operationen oder chronischen Hauterkrankungen wie Psoriasis oder atopischer Dermatitis. Eine wichtige Präventionsstrategie bei diesen Erkrankungen ist daher eine optimale Therapie und Pflege mit dem Ziel einer intakten Hautbarriere. Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung gilt der gestörte Lymphabfluss, wie er zum Beispiel nach Operationen wie einer Axilladisektion oder Bestrahlung vorkommen kann [30, 31]. Beim Erysipel und der Zellulitis ist ein Erregernachweis in den Blutkulturen selten möglich. In gewissen Fällen, insbesondere bei Verdacht auf eine nekrotisierende Faszitis, kann der mikrobiologische Nachweis mittels Aspiration nach Injektion einer kleinen Menge Kochsalzlösung (2–3 ml) oder aber auch mittels Biopsie gelingen, wobei beide Methoden nicht routinemässig empfohlen werden [32] und schlussendlich die rasche Chirurgie angestrebt werden sollte.

Die nekrotisierende Faszitis ist eine sich rasch entlang Muskelfasziën ausbreitende Weichteilinfektion, die typischerweise nach Bagatelltraumen auftritt. Es wird angenommen, dass das verletzte Muskelgewebe Vimentin exprimiert, das von zirkulierenden *S. pyogenes* (z. B. während einer passageren Bakteriämie bei Tonsillitis) zur Adhäsion und Invasion in das Gewebe genutzt wird [33]. Initial imponieren zumeist sehr starke Schmerzen im betroffenen Gebiet («pain out of proportion»), wobei oft nur diskrete Hautveränderungen beobachtet werden [34]. Im Verlauf kommt es zu einer raschen Progression mit Ödem- und Blasenbildung, Hautnekrosen und Überwärmung, Fieber und Allgemeinzustandsverschlechterung bis hin zum septischen Schock. Durch die Nekrose des subkutanen Gewebes kommt es zur Zerstörung der sensiblen Hautnerven, was zu einer lokalen Anästhesie führt. Isolierte Myositiden oder Myonekrosen durch *S. pyogenes* sind selten,

Tabelle 1: Differentialdiagnose der mit Tonsillopharyngitis assoziierten Infektionen (adaptiert nach IDSA-Guidelines 2012 [27]): Im Gegensatz zu viralen Pharyngitiden ist die Infektion mit *Streptococcus pyogenes* eine Ein-Etagen-Erkrankung. Um unnötige mikrobiologische Untersuchungen und Therapien zu verhindern, sollen andere Bakterien nur in Spezialfällen bei entsprechender Klinik gesucht werden.

Bakterien	Klinik
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Tonsillopharyngitis/Scharlach
Gruppe-C- / -G-Streptokokken	Tonsillopharyngitis
Anaerobe Mischflora	Angina Plaut-Vincenti
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Lemierre-Syndrom, Peritonsillarabszess
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tonsillopharyngitis
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumonitis, Bronchitis
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Bronchitis, Pneumonie
<i>Chlamydia psittaci</i>	Psittakose
Viren	
Epstein-Barr-Virus	Mononukleose
Coxsackievirus	Herpangina
Adenoviren	Pharyngitis, Konjunktivitis
Herpes-simplex-Virus 1/2	Gingivostomatitis
Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV)	Akutes retrovirales Syndrom
Influenza A und B	Grippe
Rhino- und Coronavirus	«Erkältung»
Parainfluenzavirus	«Erkältung», Krupp
Zytomegalievirus (CMV)	CMV-Primoinfekt

meistens treten sie gemeinsam mit einer nekrotisierenden Faszitis auf. Die Diagnose der nekrotisierenden Faszitis wird primär anhand der Klinik gestellt und es muss bei jedem Verdacht zeitnah eine chirurgische Intervention mit Débridement zur Keimlastsenkung erfolgen. Eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) kann das Ausmass der Infektion darstellen [35], hat aber in der Diagnostik und im initialen Management einen sekundären Stellenwert. Intraoperativ müssen Gewebekulturen abgenommen werden, da Blutkulturen zu meist negativ bleiben. Trotz adäquater Therapie ist die Mortalität der nekrotisierenden Faszitis noch immer sehr hoch mit bis zu 36% [36, 37].

Das *Streptokokken-assoziierte toxische Schock-Syndrom* (STSS) ist ein seltenes und schweres Krankheitsbild mit hoher Mortalität. Die Diagnose eines STSS gilt als gesichert, wenn einerseits *S. pyogenes* isoliert wurde und andererseits die klinischen Zeichen einer Hypotension (systolischer Blutdruck <90 mm Hg bei den Erwachsenen) und mindestens zwei der klinischen Pathologien wie Niereninsuffizienz, Gerinnungsstörungen, Leberbeteiligung, «Acute Respiratory Distress Syndrome» (ARDS), generalisierter erythematöser Ausschlag oder Weichteilnekrosen vorliegen (Tab. 2).

Prinzipiell kann jede Infektion mit *S. pyogenes* zum STSS führen, zumeist tritt es aber bei tiefen Weichteilinfekten auf. Das membranständige M-Protein sowie die Expression von Exotoxinen, die als Superantigene wirken, führen zu einer übermässigen Aktivierung des Immunsystems. Zusätzlich induzieren die Exotoxine die Expression von TLR2 und TLR4, was das Immunsystem weiter aktiviert und zu einer deutlich höheren Gefässermeabilität führt. Aufgrund des raschen Flüssigkeitsverlustes in den dritten Raum treten Hypotonie

mit verminderter Organdurchblutung und rascher Progredienz zum septischen Schock mit Multiorganversagen ein. Auch trotz sofort eingeleiteter Therapie bleibt die Mortalität des STSS mit bis zu 50% sehr hoch [38].

Nichtsuppurative Komplikationen

Sowohl das *akute rheumatische Fieber* (ARF) wie auch die *akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis* (APSGN) sind immunvermittelte Erkrankungen, die nach nichtinvasiven und invasiven Infektionen mit gewissen Stämmen von *S. pyogenes* (M-Typ 1, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 24, 27, 29, 30, 32, 41) auftreten können [7].

Das ARF ist als Folge einer *S.-pyogenes*-Tonsillopharyngitis in Europa und Nordamerika sehr selten und betrifft hauptsächlich Kinder im Alter von 5–15 Jahren. Weltweit leiden jedoch zirka 15 Millionen Menschen an den Folgen des ARF [39]. Beim ARF findet sich einerseits die akute Präsentation zirka zwei bis vier Wochen nach einer durchgemachten *S.-pyogenes*-Infektion, andererseits zeigt sich als Folge dieser akuten Präsentation die chronische rheumatische Herzerkrankung. Beim akuten Krankheitsbild treten die ersten ARF-Symptome auf wie Fieber, wandernde Arthritiden vor allem der grossen Gelenke (in 80% der Fälle), etwas später Kardiitis (50% der Fälle), in bis zu 20% die Chorea minor Sydenham, in 2% Rheumaknoten sowie das Erythema marginatum [39, 40]. Der genaue Pathomechanismus ist unvollständig geklärt, es werden neben direkter Toxinwirkung verschiedene Autoimmunmechanismen und Antigen-Antikörper-Komplexbildung sowie genetische Faktoren angenommen. Die Ursache für die unterschiedliche geographische Inzidenz des ARF bleibt bisher ungeklärt. Sowohl Wirts- als auch Virulenzfaktoren werden diskutiert. Die Diagnose des ARF wird anhand der revidierten Jones-Kriterien gestellt und beinhaltet eine echokardiographische Abklärung sowie zwingend den Nachweis einer vorangegangenen *S.-pyogenes*-Infektion [41]. Zur Behandlung des ARF wird wenn immer möglich eine Eradikation mit Penicillin angestrebt zusätzlich zu Acetylsalicylsäure (cave: kann bei Kindern ein Reye-Syndrom auslösen), nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und bei schweren Fällen mit Kortikosteroiden. Anschliessend wird eine Sekundärprophylaxe mit Penicillin (Makrolide zweite Wahl, Resistenztestung notwendig, Selektion resistenter Stämme unter Langzeittherapie möglich) empfohlen. Die Dauer der Prophylaxe richtet sich nach dem klinischen Bild des ARF sowie dem Alter bei Manifestation [28].

Wie das ARF tritt die APSGN heutzutage vor allem in Entwicklungsländern auf bei Kindern unter 15 Jahren. In unseren Breitengraden hingegen ist sie sehr selten und betrifft vor allem ältere Menschen [42]. Ein bis vier

Tabelle 2: Diagnosekriterien für das Streptokokken-assoziierte Toxische Schock-Syndrom (STSS) (aus [55]: Schrag C, Klieger GR. Toxisches Schock-Syndrom. Swiss Med Forum. 2011;11(45):805–7).

1. Isolation von *S. pyogenes* aus:

- a) normalerweise sterilen Flüssigkeiten (Blut, Liquor, Peritonealflüssigkeit, Gewebepiopsie)
- b) nichtsteriler Quelle: Rachen, Sputum, Vagina

2. Klinische Zeichen:

- a) Hypotonie: Blutdruck systolisch <90 mm Hg beim Erwachsenen
- b) Zwei oder mehr der folgenden Befunde:
 - Niereninsuffizienz (Kreatinin >177 µmol/l)
 - Koagulopathie: Thrombozyten <100 G/l oder disseminierte intravasale Gerinnung
 - Hepatische Beteiligung: ASAT, ALAT oder Gesamtbilirubin zweifach der Norm erhöht
 - «Acute Respiratory Distress Syndrome» (ARDS)
 - Generalisierter, erythematöser makulärer Hautausschlag
 - Weichteilnekrose (inklusive nekrotisierender Faszitis, Myositis oder Gangrän)

Mögliches STSS: Kriterien 1b und 2 (a und b) erfüllt bei fehlender anderweitiger Krankheitsursache
Bestätigtes STSS: Kriterien 1a und 2 (a und b)

Wochen nach einer *S. pyogenes*-Infektion können nephritische Symptome wie leichte arterielle Hypertonie, Hämaturie, Proteinurie und Ödembildung sowie Niereninsuffizienz auftreten. Ursächlich hierfür ist eine Ablagerung von Immunkomplexen gewisser als «nephritogen» bezeichneter *S. pyogenes*-Stämme (M-Typ 1, 4, 12, 49, 55, 57, 60) [7], die sich in den Glomeruli ablagern [43] und somit zur Nierenschädigung führen. Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes einer Nephritis mit den typischen Nierenbefunden sowie einer dokumentierten vorangegangenen Streptokokkeninfektion (Kultur, Streptokokkennachtest oder Antistreptolysintiter) gestellt und mittels Nierenbiopsie bestätigt. Im Gegensatz zum ARF schützt eine frühzeitige antibiotische Therapie nicht vor der Ausbildung einer APSGN, es ist keine spezifische Therapie verfügbar und die Behandlung beschränkt sich auf supportive Massnahmen wie Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement inklusive Dialyse sowie antihypertensiver Medikamente. Die Prognose einer APSGN ist bei Kindern gut im Gegensatz zu älteren Patienten, bei denen eine Mortalität von bis zu 25% beschrieben wird [44].

Therapie

S. pyogenes ist immer sensibel gegenüber Penicillin und den meisten Cephalosporinen. Penicillin ist das Antibiotikum der Wahl. Im Gegensatz zu Penicillin haben sich zunehmend Resistenzen gegenüber Makroliden und Clindamycin entwickelt. In der Schweiz beträgt die Resistenzrate für Clindamycin 7% und für die Makrolide Clarithromycin und Azithromycin 8% respektive 12% für Erythromycin [45]. Die Resistenz entsteht durch Methylierung der ribosomalen 23S-RNA, was durch verschiedene *erm*-gene («erythromycin ribosome methylase») codiert wird. Hierdurch resul-

tiert eine verminderte Bindungsfähigkeit von Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin), Clindamycin und Streptogramin an der 23S-Untereinheit, was als sogenanntes MLS-Phänomen (Makrolid-/Lincosamid-/Streptogramin-Resistenz) bezeichnet wird [46].

Die (Tonsillo-)Pharyngitis durch *S. pyogenes* ist meistens eine selbstlimitierende Erkrankung und Abszesse wie auch das rheumatische Fieber als Komplikation sind selten. In der Schweiz wird aktuell zur Verhinderung dieser Komplikationen bei strenger Diagnosestellung (Abb. 3) eine antibiotische Therapie der *S. pyogenes*-Pharyngitis wie auch von Scharlach empfohlen (Tab. 3), deren Beginn bis neun Tage nach Krankheitsausbruch einen protektiven Effekt für die Entwicklung eines rheumatischen Fiebers zeigt [28]. In gewissen Ländern wie Grossbritannien wird die Behandlung nicht mehr empfohlen, da das rheumatische Fieber extrem selten geworden ist und die Krankheitssymptome der Pharyngitis in der Regel mit der Therapie um nur einen Tag verkürzt werden. Scharlach wird immer antibiotisch behandelt, um Ausbrüche zu verhindern. Schulkinder werden bei Tonsillopharyngitis durch *S. pyogenes* und Scharlach bis 24 Stunden nach Beginn einer adäquaten antibiotischen Therapie vom Unterricht ausgeschlossen [47, 48], ohne Therapie besteht die Ansteckungsgefahr während 14 Tagen. In Grossbritannien und China [49, 50] wird eine Häufung von Scharlach beschrieben, assoziiert unter anderem mit Akquisition von gewissen Toxinen.

Falls das Erysipel, das vor allem durch Streptokokken verursacht wird, klar von einer Zellulitis abgrenzbar ist, kann eine empirische antibiotische Therapie mit Penicillin oder Amoxicillin erfolgen. Da bei der Zellulitis auch *Staphylococcus aureus* als Verursacher in Frage kommt, ist die Therapie der Wahl Amoxicillin/Clavulansäure. Aufgrund der zum Teil sehr raschen klinischen Progression und der reduzierten oralen Bioverfügbarkeit wird Amoxicillin/Clavulansäure häufig initial intravenös verabreicht, alternativ kann mit Clindamycin (wegen der exzellenten oralen Bioverfügbarkeit meistens oral) behandelt werden. Hier gilt jedoch zu beachten, dass Clindamycinresistenzen bei *S. pyogenes* vermehrt auch in Europa beobachtet werden.

Bei der nekrotisierenden Fasziitis und der Myositis/Myonekrose ist neben einer raschen antibiotischen Therapie zwingend ein sofortiges ausgedehntes, meist mehrfaches, chirurgisches Débridement mit Entlastung der vitalen Strukturen zur Keimlast- und Kompartimentdrucksenkung notwendig. Neben hochdosiertem Ceftriaxon oder Amoxicillin/Clavulansäure soll zusätzlich Clindamycin verabreicht werden. Clindamycin hemmt die bakterielle Proteinsynthese und

Tabelle 3: Behandlung von *Streptococcus-pyogenes*-Tonsillopharyngitis und Scharlach (adaptiert nach den IDSA-Guidelines 2012 [27] und der «Pediatric Infectious Disease Group Switzerland» 2010 (PIGS) [57]). Verschiedene Fachgesellschaften sehen eine 6- oder 7-tägige Therapie als ausreichend an [58].

Antibiotikum	Dauer
1. Wahl	
Penicillin	Erwachsene: 3×1 Mio. IE p.o.
	Kinder <27 kg: 2×0,5 Mio. IE p.o.
	Kinder ≥27 kg: 2×1 Mio. IE p.o.
Amoxicillin	1×50 mg/kg KG (maximal 1 g) p.o.
	oder 2×25 mg/kg KG p.o. (maximal 2×500 mg)
Penicillin-Allergie	
Clindamycin	Erwachsene 3×300 mg p.o., Kinder 3×7 mg/kg KG p.o.
Clarithromycin	Erwachsene 2×250 mg p.o., Kinder 2×7,5 mg/kg KG p.o.

KG: Körpergewicht.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Annelies S. Zinkernagel
Klinik für Infektionskrank-
heiten und Spitalhygiene
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
annelies.zinkernagel[at]
usz.ch

vermindert somit die Produktion bakterieller Virulenzfaktoren sowie Toxine und hat im Gegensatz zu den Betalaktam-Antibiotika auch eine hemmende Wirkung auf Bakterien in stationärer Wachstumsphase und bei hoher Keimlast («Eagle effect») [51–53]. Daneben werden während drei Tagen intravenöse Immunglobuline (IVIG) diskutiert. Kürzlich wurde gezeigt, dass Patienten mit invasiven *S. pyogenes*-Infektionen einen tiefen Anti-SLO-Titer aufweisen. Nach Behandlung mit IVIG stieg die Zahl der Patienten mit Anti-SLO-Antikörpern signifikant an [59]. Da die Wirksamkeit in klinischen Studien bisher aber nicht abschliessend bewiesen werden konnte, unterliegt die Indikation kontroversen Diskussionen und IVIG wird nicht in allen Ländern verabreicht [54].

Die antimikrobielle Therapie des STSS ist gleich wie bei der nekrotisierenden Faszitis (Betalaktam-Antibiotika, Clindamycin sowie IVIG) und es ist wichtig, eine mögliche zugrunde liegende Infektion wie eine nekrotisierende Faszitis oder eine Myositis so rasch wie möglich zu erkennen und unverzüglich chirurgisch zu debridieren. Daneben stehen intensivmedizinische Massnahmen zur Behandlung des durch den Zytokinsturm verursachten toxischen Schocks im Vordergrund [55].

Aufgrund der hohen Kontagiosität müssen Tonsillopharyngitis und Scharlach bei Kindern sowie Pneumonien und grossflächige Haut- und Weichteilinfektionen bis 24 Stunden nach Therapiebeginn im Spital isoliert werden [56].

Verdankung

Gerne möchten wir uns bei Dr. med. Daniel Oertle für das Bild der Tonsillopharyngitis bedanken.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur

- Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbio*. 2011;9(10):724–36.
- Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847–52.
- Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):651–75.
- Andreoni F, Zürcher C, Tarnutzer A, Schilcher K, Neff A, Keller N, et al. Clindamycin Affects Group A Streptococcus Virulence Factors and Improves Clinical Outcome. *J Infect Dis*. 2017;215(2):269–77.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279–82.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die *Streptococcus-pyogenes*-Tonsillopharyngitis beschränkt sich auf den oberen Respirationstrakt («Ein-Etagen-Erkrankung»), wohingegen bei viralen Infekten weitere «Etagen» betroffen sind («Mehr-Etagene-Erkrankung»).
- Die Diagnose der Tonsillopharyngitis ist primär eine klinische, die mit einem mikrobiologischen Nachweis gesichert werden muss, da die antimikrobielle Therapie bei Tonsillopharyngitis durch *S. pyogenes* indiziert ist. Mikrobiologische Tests wie Kultur oder Streptokokkennesttest können nicht zwischen Kolonisation und Infektion unterscheiden.
- Sowohl die Tonsillopharyngitis als auch der Scharlach sind hochinfektiös, weshalb Schulkinder erst 24 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Antibiotika wieder öffentliche Institutionen wie Kindergarten, Schule oder Tagesstätten besuchen dürfen.
- Die nekrotisierende Faszitis ist eine lebensbedrohliche Infektion. Häufig geht sie mit «pain out of proportion» einher. Eine rasche Diagnosestellung gefolgt von sofortiger kombinierter chirurgischer und antibiotischer Therapie mit einem Betalaktam-Antibiotikum und Clindamycin ist für die erfolgreiche Behandlung essentiell.